

慢性関節リウマチ(RA)におけるIL6レセプター (IL6R)の動態 -血清, 関節液, 滑膜組織での検討-

著者	深町 知博
号	2705
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21137

氏 名（本籍） ふか まち とも ひろ
深 町 知 博

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 7 0 5 号

学位授与年月日 平 成 6 年 9 月 7 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 25 日
旭川医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 慢性関節リウマチ（RA）における IL6 レセプター
（IL6R）の動態
－血清，関節液，滑膜組織での検討－

（主 査）
論文審査委員 教授 名 倉 宏 教授 佐々木 毅
教授 櫻 井 實

論文内容要旨

【目 的】

IL6 receptor (IL6R) は、1987 年に cDNA が単離され、1990 年には IL6 と IL6R からなる complex に対するレセプターで、IL6 の細胞内シグナルを伝達する gp130 の cDNA がクローニングされている。IL6 と慢性関節リウマチ (RA) の病態との関連についてはこれまでも報告がみられるが、IL6R については今までに病態との関連で報告されたものはない。最近、この IL6R は interleukin-6 (IL6) の作用を増強するということから soluble type (sIL6R) の存在が注目されているが、IL6R には、この他に membrane-bound type (mIL6R) の存在が知られている。

本研究では、これらの sIL6R と mIL6R の 2 つのレセプターについて、RA 患者の血清、関節液、滑膜、軟骨、骨組織を対象に、その動態と発現様式を検討し、RA の病態との関連を解析した。

【対 象 と 方 法】

変形性関節症 (OA) 25 症例、健康人 13 症例を対照として、アメリカリウマチ学会の診断基準を満たす RA 55 症例について、血清、関節液中の sIL6R を ELISA 法で濃度を測定し、mIL6R の発現を免疫組織化学的に検討した。この測定の結果について、症例間、検査データ、臨床像との比較をおこなう一方、関節液中の sIL6R の濃度と滑膜組織中の mIL6R の免疫組織化学における発現の程度を比較した。

【結 果】

sIL6R は RA 患者の血清中では $184 \pm 59 \text{ ng/ml}$ と対照群に比し有意の差はないものの、関節液中では $160 \pm 63 \text{ ng/ml}$ と OA に比し、有意に高値を示した ($P < 0.001$)。また、RA で血清中と関節液中の sIL6R の値の間に強い正の相関がみられ ($R = 0.753$, $P < 0.001$)、両者はほぼ同じ濃度を示すことが証明された。RA で血清、関節液中の sIL6R の値と各種の臨床検査値や臨床像との比較では有意の関係を示す項目はなかった。今回測定した sIL6R は、主に free のものと、IL6 との間で complex を形成している total の濃度を測定していると考えられたため、free の sIL6R を測定したところ、total の濃度と正の相関を示した。(血清 : $r = 0.739$, $P < 0.001$, 関節液 : $r = 0.850$, $P < 0.001$)。また、sIL6R と IL6 の関係を血清、関節液で検討すると、いずれも両者に相関はみられなかったが、total の sIL6R の濃度が約 200 ng/ml を越えると free の IL6 が検出されなくなった。

抗 mIL6R 抗体による免疫組織化学的検討では、IL6 と同様に滑膜表層細胞、血管内皮細胞、リンパ球、線維芽細胞などに局在を示し、パンススを含む軟骨、骨の部分では、骨芽細胞、軟骨細胞、破骨細胞にその陽性所見を認めた。また、RA の滑膜では、炎症性細胞の増加とともに mIL6R、IL6 陽性細胞の増加が目立つ傾向がみられた。さらに、RA 滑膜の背景にある炎症像や、滑膜組織のリンパ球集簇の発達程度、滑膜組織での mIL6R の発現程度と関節液中の sIL6R 濃度との間に有意差や相関は認められなかった。

【考 察】

sIL6R が血清中で RA と対照群との間に有意差がないこと、血清、関節液中ではほぼ同濃度の状態で存在すること、さらに IL6 に比べ高濃度であることなどから、生体内ではきわめて安定した性格を有し、IL6 の増減に対しても大きく変動しないことを示唆している。したがって sIL6R と RA の各種の病的パラメータとの間にも特定の相関は認められなかった。生体中における sIL6R の意義については解明されていないが、文献的には、IL6 の生物活性の発現には、IL6 と sIL6R の complex の形成が必要であるとされている。本研究ではこの complex を定量化できなかったが、血清、関節液中で sIL6R が 200ng/ml を越える症例で IL6 が低値を示したことや、total と free の sIL6R の値の間に相関を認めたことは、間接的に IL6-sIL6R の complex の存在を示唆するものである。以上のことから、RA においては、主に関節液中で生産された IL6 が sIL6R と complex を形成し、全身を循環することで、肝や骨髄において生物活性を発現し、CRP の上昇や血小板の増多など RA の病像の形成に関与している可能性が示唆された。

免疫組織化学的検討では、特に破骨細胞で mIL6R の染色性が強く得られたことや、RA 滑膜での炎症性細胞の増加とともに mIL6R、IL6 陽性細胞の増加が目立つ傾向がみられたことから、骨破壊への関与を含め、mIL6R の滑膜局所における病態形成への関与が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

慢性関節リウマチ（RA）は免疫異常に基づく慢性炎症性疾患で、種々のサイトカインの機能の亢進が指摘されているが、最近ではそれぞれのレセプターの機能の解析も試みられている。IL-6 レセプター（以下 IL-6R）もその一つで、IL-6 の主な作用が B リンパ球の分化と抗体産生など機能亢進であるのに対し、IL-6R については IL-6 と複合体を形成し、IL-6 の機能の亢進を助長している以外病態との関係は明らかにされてこなかった。

本研究では、慢性関節リウマチ（以下 RA）患者における IL-6R の発現を血清、関節液における soluble IL-6R（sIL-6R）と関節の局所因子となりうる細胞表面に発現している membrane bound IL-6R（mIL-6R）の発現から捉え、病態との比較を初めて試みた。

その結果、RA 患者血清の sIL-6R 濃度については、対照群（正常人）との間に有意の差はなく、また患者の血清、関節液濃度はほぼ同じ濃度を示す結果となった。IL-6 濃度に対し sIL-6R が 1000 倍近い濃度で存在し、両者の相関がみられないことから sIL-6R は生体内ではきわめて安定した形で存在しているといえる。このような緩衝作用にも似た性質を示すため逆に RA 患者の各種の臨床症状や臨床検査値と相関は認められず、今回の測定濃度をこのままの形で炎症や RA の進行のパラメーターとして用いることは不可能であることが明らかになった。

なお、今回の測定では free と total の sIL-6R は測定できたものの、生物活性を有する最も重要な IL-6 との複合体の状態を測定することはできず、今後の課題として残された。

一方、mIL-6R については、免疫組織化学的解析をおこなったが、IL-6 と同様、滑膜、軟骨、骨破壊部では、滑膜表層細胞、血管内皮細胞、リンパ球、線維芽細胞、さらに破骨細胞など炎症程度の増加とともに発現する傾向にあった。特に破骨細胞で高濃度に証明されたことは、IL-6 の作用に対して IL-6R が破骨細胞の up-regulation を補助していくという実験を裏付ける結果となり、mIL-6R が関節局所の病態形成に深く関与していくことが示唆された。

RA におけるサイトカインの作用については実験的には多くの報告があるものの、これが実際に患者のなかでどのように発現し、病態を形成しているかを証明することは極めて困難で、現在まで in vivo での報告は少なかった。

本研究は、IL-6R という新しい炎症免疫病理の分野の主題と、多数の RA 患者の血清、関節液、滑膜、軟骨、骨組織を用いて sIL-6R と mIL-6R に分けて検討した観察結果とを、密接な関連のもとで検索していること、しかもその手法も ELISA による測定のみならず、一般には非常に困難とされているものの、in vivo の検索に欠かせないサイトカインあるいはそのレセプターの免疫組織化学的解析をおこなっている点など非常にオリジナリティの高いものであり、十分に学位論文にふさわしい研究内容と考えられた。